



Item322-1-Identification et gestion des risques liés aux médicaments et aux biomatériaux, risque iatrogène, erreur médicamenteuse (voir item 4 et item 5). Rechercher un terrain à risque et adaptation thérapeutique. Interactions médicamenteuses.

Objectifs CNCI

- Définir et expliquer le mécanisme des principales pathologies induites par les médicaments.
- Iatrogénie médicamenteuse : épidémiologie, imputabilité et conséquences en santé publique.
- Expliquer les objectifs et les principes du fonctionnement de la pharmacovigilance, de l'addictovigilance (item 75, item 76 et item 78) et de la matériovigilance (voir item 177).
- Apprécier les risques liés à la contrefaçon de médicaments.
- Identifier et prévenir les erreurs médicamenteuses et celles du circuit du médicament.
- Préciser les temps d'une démarche permettant une culture positive de l'erreur : analyse des EIG, Revue de Mortalité Morbidité, information et plan d'action.
- Définir la notion de responsabilité sans faute (aléa thérapeutique) et le rôle de l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (ONIAM).

Recommandations	Mots-clés / Tiroirs	NPO / A savoir !
- ANSM 12 : Médicaments et chaleur	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluer la fonction rénale / hépatique - Vieux: interactions / adaptation poso. - IRC: AINS-ARA2-IEC / HBPM / lith. - IHC: paracétamol / BZD / hémostase - Femme enceinte / dénutri / atopique - Pharmacocinétique = ADME - Absorption: diarrhée / laxatif / PD-AA - Distribution: dénutri / AINS-AVK-SH - Métabolisme: inducteur ou inhibiteur - Elimination: IRC / AINS-ARA2-IEC 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfant = adaptation au poids - IHC: TP-TCA avant tout acte - !! AINS + AVK ou sulfamide

Terrains à risque et adaptation thérapeutique

Enfant

- **Particularités du terrain**
 - Immaturité des voies d'élimination (nouveau-né)
 - Croissance (CI tétracycline, éviter corticoïdes..)
 - Barrière-hémato-méningée plus perméable
- **Modalités d'adaptation**
 - Adaptation systématique de la posologie au **poids (A savoir !)**
 - Adaptation de la galénique à l'âge (ex: pas de comprimé chez un NN..)

Sujet âgé (cf Particularités du terrain)

- Baisse de la volémie / baisse de la fixation protéique (dénutrition)
- Diminution physiologique des fonctions rénale et hépatique ++
- Polypathologies / polymédications (!! aux interactions)
- **Modalités d'adaptation (6) +++**
 - Evaluation systématique des fonctions rénales et hépatiques
 - Réduire le nombre de médicaments / simplifier les prises

- Vérifier les potentielles interactions médicamenteuses
- Choisir les traitements avec le moins d'ES / 1/2 vie courte
- Evaluer l'intérêt: bénéfice-risque / ne pas tout traiter
- Education du patient: pas d'automédication / expliquer l'ordonnance

Insuffisant rénal

- **Particularités du terrain**
 - Accumulation des médicaments à élimination rénale (ex: HBPM)
 - Augmentation de la néphrotoxicité de certains médicaments (ex: Lithium)
- **Modalités d'adaptation**
 - Dosage de la créatinine et calcul de la clairance systématiques (cf Adaptation posologique de tous les médicaments à élimination rénale)
 - Contre-indication des médicaments néphrotoxiques (D-pénicillamine, lithium)
 - Précaution d'emploi si AINS / IEC / ARA2 (!! risque d'IRA fonctionnelle)
 - !! pas d'iode / pas d'HBPM si clairance < 30 ml/min

Insuffisant hépatique

- **Particularité du terrain**
 - Accumulation des médicaments à élimination hépatique (ex: morphine)
 - Augmentation de l'hépatotoxicité de certains médicaments (ex: paracétamol)
 - Risque de décompensation d'une LHC (encéphalopathie ++) (ex: BZD, diurétiques)
- **Modalités d'adaptation**
 - Bilan hépato-cellulaire / hémostase: TP systématique (si acte invasif: **A savoir !**)
 - Adaptation posologique ou contre-indications si traitement hépatotoxique
 - !! pas de BZD (encéphalopathie) ni de paracétamol si LHC sévère

Femme enceinte

- **Particularités du terrain**
 - Risque de passage trans-placentaire du médicament
 - Risque tératogène de certains médicaments (T1 +++)
 - Risque lors de l'accouchement (ex: anti-thrombotiques)
- **Modalités d'adaptation**
 - Vérifier l'absence de contre-indication pour chaque prescription (**A savoir !**)
 - Vérifier l'âge gestationnel / utiliser des médicaments connus: cf !! Modifications pharmacocinétiques pendant la grossesse
 - Augmentation du volume de distribution et de la fixation protéique
 - Augmentation de la clairance rénale et hépatique (élimination)
 - **donc** C.max abaissée = risque de sous-exposition maternelle au médicament

Autres terrains à risque

- **Atopie**: éliminer une allergie sinon contre-indication absolue (**A savoir !**)
- **Dénutrition**: hypoalbuminémie donc risque de surdosage si liaison (ex: AVK)
- **Psychiatrie**: évaluer le risque suicidaire et le risque de mauvaise observance

Interactions médicamenteuses

!! NPO dans tous les cas

- 1ère cause de variabilité d'efficacité = variabilité **individuelle** (pharmacogénétique)

Interactions pharmacocinétiques + + +

- = interactions modifiant la concentration plasmatique du médicament
- **Absorption = intestinale**
 - Accélérateur (laxatifs) ou ralentisseurs du transit (lopéramide, morphine)
 - Anti-acides et pansements digestifs diminuent l'absorption gastrique
- **Distribution = liaison compétitive aux protéines plasmatiques**
 - Augmentation de la forme libre du médicament ayant l'affinité la plus faible
 - **Médicaments**
 - **AINS** dont aspirine / **AVK** / sulfamides
 - phénytoïne / méthotrexate / fibrates
 - **!! Exemples à connaître**
 - Risque hémorragique si AVK + AINS (ou aspirine)
 - Risque hypoglycémique si sulfamide + AINS (ou aspirine)
- **Métabolisme = hépatique**
 - **Inhibition enzymatique**
 - **Mécanisme**
 - = inhibition compétitive au niveau des cytochromes P450
 - → métabolisation plus lente des médicaments avec affinité plus faible

- **Chronologie:** effet rapide avec inhibition maximale précoce
- **Conséquences**
 - Augmentation du taux sérique des autres médicaments (et des ES)
 - → il faut **diminuer** les doses des autres médicaments +++
- **Médicaments**
 - macrolides / cimétidine / kétoconazole
 - allopurinol / ritonavir / valproate / IMAO
- **Induction enzymatique**
 - **Mécanisme**
 - = augmentation de la synthèse des cytochromes P450
 - → métabolisation plus rapide des médicaments si même P450
 - **Chronologie:** effet retardé (48h) / induction maximale à S2
 - **Conséquences**
 - Diminution du taux sérique des autres médicaments (et de l'efficacité)
 - → il faut **augmenter** les doses des autres médicaments +++
 - **Médicaments**
 - !! alcool / **rifampicine** / griséofulvine / ritonavir
 - **AE:** phénobarbital / phénytoïne / carbamazépine
- **Elimination = rénale**
 - Par diminution du DFG: ex: AINS / IEC / ARA2 : ↓ tous les médicaments
 - Par diminution de l'excrétion tubulaire: ex: spironolactone : ↓ digoxine
 - Par augmentation de la réabsorption tubulaire: ex: thiazidiques : ↓ lithium

Interactions pharmacodynamiques

- Par action au niveau de l'effecteur ou du récepteur du médicament
- Pas de modification des concentrations plasmatiques (≠ pharmacocinétiques)
- **Exemples**
 - bêta-bloquant + anti-arythmique → bradycardisant
 - AD tricyclique + antiparkinsonien → effets anticholinergiques
 - neuroleptique + anti-émétique → syndrome extra-pyramidal
 - aspirine + anticoagulant → hémorragie
 - laxatifs (par hypokaliémie) + anti-arythmiques → torsade de pointes